

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 04-029931

(43)Date of publication of application : 31.01.1992

(51)Int.Cl.

A61K 31/557

A61K 31/557

(21)Application number : 02-134891

(71)Applicant : SUGIZAKI TETSUZO

(22)Date of filing : 23.05.1990

(72)Inventor : SUGIZAKI TETSUZO

## (54) PREVENTIVE AND THERAPEUTIC AGENT FOR SHUNT STENOSIS

## (57)Abstract:

PURPOSE: To obtain the subject drug for prevention and therapy of shunt stenosis containing a compound having prostaglandin E1 activity as the active component, low in side effects, capable of maintaining a shunt for a long period and capable of preventing reoperation.

CONSTITUTION: A drug for prevention and therapy of shunt stenosis containing a compound having prostaglandin E1 activity as the active component, low in side effects such as bleeding, having an acting time short enough to be effective only during administration, capable of maintaining the shunt for a long period, capable of preventing reoperation and suitable for a internal shunt stenosis patient, especially in cases of hemodialysis for renal failure such as pyelonephritis, diabetes mellitus, collagen diseases (especially generalized lupus erythematosus), nephrosclerosis and hepatic disorder. Administration is carried out when the opening state of the shunt is not sufficient after attaching the shunt or for preventive treatment in a case where operations for attaching an internal shunt were often carried out in the past.

## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

## ⑫ 公開特許公報(A)

平4-29931

⑬ Int. Cl.<sup>5</sup>

A 61 K 31/557

識別記号

ABN  
ACB

庁内整理番号

7252-4C

⑭ 公開 平成4年(1992)1月31日

審査請求 未請求 請求項の数 2 (全4頁)

⑮ 発明の名称 シヤント狭窄予防・治療剤

⑯ 特 願 平2-134891

⑰ 出 願 平2(1990)5月23日

⑱ 発 明 者 杉 崎 徹 三 埼玉県浦和市常盤8-21-15

⑲ 出 願 人 杉 崎 徹 三 埼玉県浦和市常盤8-21-15

⑳ 代 理 人 弁理士 高 島 一

## 明 細 書

## 1. 発明の名称

シヤント狭窄予防・治療剤

## 2. 特許請求の範囲

(1) プロスタグランジンE<sub>1</sub>活性を有する化合物を有効成分とするシヤント狭窄予防・治療剤。

(2) プロスタグランジンE<sub>1</sub>活性を有する化合物が脂肪乳剤の形態である請求項(1)記載のシヤント狭窄予防・治療剤。

## 3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明はプロスタグランジンE<sub>1</sub>(以下、PGE<sub>1</sub>という)活性を有する化合物を有効成分とするシヤント狭窄予防・治療剤に関する。

(従来技術・発明が解決しようとする課題)

シヤントとは2以上の血管(好適には2の血管、特に動脈と静脈)を人工的に短絡させた状態をいう。シヤントには内シヤントと外シヤントとがある。

シヤントは、例えば、血液透析等の体外循環を

必要とする操作を行う上で必須のものであり、特に長期透析患者にとっては命の綱ともいえるものである。近年の透析治療の進歩は目覚ましいものがあるが、慢性腎炎、糖尿病、膠原病(特に、全身性エリテマトーデス)、腎硬化症、肝不全等の原因で腎不全による透析患者が増加している現在、透析期間の長期化に伴いシヤントトラブルの件数も年々増加している。シヤントトラブルの有無は、長期透析を維持するうえで重要な問題であり、透析治療を遂行する際に、シヤント管理が重要であることは周知の事実である。そのため機能のよいシヤントを作り、これを長期間維持していくことは長期透析を行ううえで最も大切な条件となってくる。

最近のシヤントトラブルの原因としては、内シヤント、外シヤントともにシヤント狭窄が最も多くなっている。シヤント狭窄は、透析毎の血管の穿刺、圧迫の反復が、血管壁を損傷し、血管壁の炎症を生じ、故に血栓を形成し易い状態等を招来することによるものと思われる。

今日、シャント狭窄の予防は、ヘパリン等の抗凝固剤の投与によって行うのが一般的である。しかし、通常量のヘパリンでは血小板機能を抑制することはできず、従って十分に凝固時間が延長しているにもかかわらず血小板の活性化が強く起こってダイアライザー（透析器）内凝固の生じる場合もある。ダイアライザー内凝固は動脈血栓と同様、血小板の粘着からはじまると考えられ、ついで、血小板の凝集がおこり、その表面を反応の場として接触活性化された凝固因子が次々に別の凝固因子を活性化し、最終的にはフィブリンの形成に至る。一般に、ヘパリンは血小板粘着凝集後におこる凝固反応を阻止するものであり、強力な抗凝固作用を有し、安全に使用しうる抗凝固剤ではあるが、ダイアライザー内凝固の根本的な原因である血小板の活性化を阻止するものではない。従って、ヘパリンを大量投与し、凝固時間が充分延長しているにもかかわらず、ダイアライザー内凝固を起こすという欠点がある。このような例にはアスピリン、チクロピジン等の抗血小板剤が有効

なことはよく知られている。しかしこれらの経口抗血小板剤には非透析時にも血小板が抑制されるという欠点がある。また、連日投与するとかなりの効果が得られるが出血傾向等の副作用があらわれることがあるので、トロンボテスト等の結果から1日の投与量を細かくコントロールする必要がある。

出血傾向の強い患者に対して現在行われているのは微量ヘパリン法、プロタミン併用による局所ヘパリン法である。前者は透析中、トロンボテスト等で凝固時間を頻回にチェックし、投与量を常にコントロールすることが必要であるうえ、全身血凝固時間を完全に透析直前値に保つことは困難である。後者は透析後、高頻度に反跳現象があるといわれている。

従って、副作用（出血等）が少なく、作用時間が短く、投与中のみ有効な予防・治療剤が理想的である。特に、透析シャントにおいてはダイアライザー内での血液凝固という特有の問題点がある。

本発明の目的は、副作用が少なく、シャントを

3

長期間維持し、再手術を防止することができるシャント狭窄予防・治療剤を提供することである。

（課題を解決するための手段）

本発明者は、上記目的を達成すべく種々研究を重ねてきたところ、PGE<sub>1</sub>、活性を有する化合物が、シャント狭窄の予防・治療効果を有することを見出して本発明を完成した。

即ち、本発明はプロスタグランジンE<sub>1</sub>、活性を有する化合物を有効成分とするシャント狭窄予防・治療剤、特に透析シャント狭窄予防・治療剤である。

本発明で使用するPGE<sub>1</sub>、活性を有する化合物としては、薬理学的に許容されかつPGE<sub>1</sub>、活性を有する化合物であれば特に制限はなく、PGE<sub>1</sub>、およびその誘導体が挙げられる。

PGE<sub>1</sub>、誘導体としてはPGE<sub>1</sub>、活性を有し、医薬品として適合するものである限り、いかなるPGE<sub>1</sub>、誘導体であってもよい。例えば、特開昭59-206349号、特開昭59-216820号の各公報に開示のPGE<sub>1</sub>、誘導体等が好適に用

4

いられる。

PGE<sub>1</sub>、活性を有する化合物は、例えばシクロデキストリン包接体製剤の態様、当該化合物を脂肪乳剤化した製剤の態様等で投与される。

シクロデキストリン包接体としてのPGE<sub>1</sub>、製剤としては、例えば1アンプル中0.02mg相当のアルブロスタジル $\alpha$ -シクロデキストリン包接化合物を、0.02mg/生理食塩液5ml溶解後pH: 4.0~6.5、浸透圧比: 約1とした注射剤（小野薬品社製）等が例示される。

脂肪乳剤製剤（リポ製剤）としては、例えば大豆油5~50%（w/v）、大豆油100部に対してリン脂質1~50部、好ましくは5~30部、および適量の水、およびPGE<sub>1</sub>、活性を有する化合物から主としてなるものが例示される。当該脂肪乳剤製剤には必要に応じて、更に乳化補助剤（例えば、0.3%（w/v）までの量の炭素数6~22、好ましくは12~20の脂肪酸またはその生理的に受け入れられる塩等）、安定化剤（例えば、0.5%（w/v）、好ましくは0.1%（w/v）

以下の量のコレステロール類または5% (w/v)、好ましくは1% (w/v) 以下の量のホスファチジン酸等)、高分子物質(例えば、PGE<sub>1</sub>、活性を有する化合物1重量部に対して0.1~5重量部、好ましくは0.5~1重量部のアルブミン、デキストラン、ビニル重合体、非イオン性界面活性剤、ゼラチン、ヒドロキシエチル澱粉等)、等張化剤(例えばグリセリン、ブドウ糖等)等を添加することもできる。PGE<sub>1</sub>、活性を有する化合物の脂肪乳剤中の含有量は、乳剤の形態および投与形態等によって適宜増減することができるが、一般には当該乳剤中に極微量、例えば0.2~100 μg/ml含有させることで十分である。

本発明の脂肪乳剤は、例えば次の方法によって調製される。

即ち、所定量の大豆油、リン脂質、PGE<sub>1</sub>、活性を有する化合物およびその他前記添加剤等を混合、加熱して溶液となし、常用のホモジナイザー(例えば、加圧噴射型ホモジナイザー、超音波ホモジナイザー等)を用いて均質処理することによ

り油中水型(W/O型)分散液を作り、次いでこれに必要な量の水を加え、再び前記ホモジナイザーで均質化を行って水中油型(O/W型)乳剤に変換することによって製造することができる。なお、製造上の都合によって、脂肪乳剤の生成後に安定化剤、等張化剤等の添加剤を加えてもよい。

本発明の予防・治療剤は通常、静脈内注射、動脈内注射等によって投与され、好適には頸静脈内投与される。

本発明の予防・治療剤の投与対象は、好適には腎不全、即ち、腎盂腎炎、糖尿病、膠原病(特に、全身性エリテマトーデス)、腎硬化症、肝不全等による血液透析中の症例で内シャント狭窄患者である。

投与に際しては、PGE<sub>1</sub>として、1回につき約0.1~10 μg/kg体重、1日1~2回投与することが一般的であるが、症状、年齢等によって適宜増減することができる。投与は1~10日間、連続または断続的に行うことが好ましい。

投与時期は、シャント造設術施行後、開存不良

7

状態となった時または頻回の内シャント造設症例での予防的処置のための投与である。

#### (実施例)

以下に本発明からなる治療剤の実施例および実験例を示すが、本発明はこれらに限定されるものではない。

#### 実施例 1

精製大豆油30gに卵黄レシチン3.6g、PGE<sub>1</sub> 900 μg、パルミチン酸ナトリウム0.15g及びホスファチジン酸0.15gを加え、40~75℃で加熱溶解させた。これに蒸留水200 mlを加え、次いで、日本薬局方グリセリン7.5gを加え、20~40℃の注射用蒸留水で全量を300 mlとし、ホモミキサーで粗乳化した。

これをマントン-ガウリン型ホモジナイザーを用い、一段目120 kg/cm<sup>2</sup>、合計圧500 kg/cm<sup>2</sup>の加圧下で10回通過させ乳化した。これにより均質化された極めて微細なPGE<sub>1</sub>を含有する脂肪乳剤(リポPGE<sub>1</sub>)を得た。この乳剤の平均粒子径は、0.2~0.4 μmであり、粒径が1 μm

8

以上の粒子を含有しなかった。

#### 実験例 1

実験例1に準じて製造した脂肪乳剤態様の本発明製剤(リポPGE<sub>1</sub>)をラットの静脈内に投与してLD<sub>50</sub>値を測定したところ、10%脂肪乳剤として200 ml/kg体重以上、20%脂肪乳剤として150 ml/kg体重以上であり、通常の速度で点滴注入すれば溶血現象は全く認められなかった。

#### 実験例 2

#### 臨床例 1

全身性エリテマトーデスによるループス腎炎による腎不全

64歳 女性 平成1年3月透析導入

#### 臨床例 2

糖尿病性腎不全

76歳 女性 平成1年7月透析導入

#### 臨床例 3

糖尿病性腎炎

58歳 女性 昭和63年6月透析導入

#### 臨床例 4

## 多発性脳胞腎による腎不全

66歳 男性 平成2年2月透析導入

上合併症を有する透析患者に内シャント造設術施行後、開存不良時よりリボPGE<sub>1</sub>(20 $\mu$ g)を1週間投与し、血流ドップラーあるいは他覚的所見により投与前後での開存状態の比較検討をおこなった。

## 臨床例1

投与前50ml/min、投与7日後250ml/min

## 臨床例2

投与前10ml/min、投与7日後70ml/min

## 臨床例3

、投与前触知せず、投与4日後触知良好

## 臨床例4

投与前触知不良、投与3日後触知良好

以上4例につき投与前後の血流は投与3日目より血流が良くなり、開存状態にも良好な結果が得られた。

## 〔結論〕

内シャント造設術施行後に開存不良状態となっ

た症例に対してリボPGE<sub>1</sub>(20 $\mu$ g)を1週間投与した結果、血流が良好となり開存不良状態も改善された。従って、上記のような合併症を有している透析シャント狭窄患者に対してリボPGE<sub>1</sub>を投与することは極めて有用と思われる。

## 〔作用・効果〕

PGE<sub>1</sub>活性を有する化合物は抗血小板作用と同時に血管拡張作用も強い。一般にPGE<sub>1</sub>が抗血小板作用を発揮する濃度は血管拡張をおこす濃度より低く、この濃度の開きが大きいものほど、透析中の抗血小板剤として有用である。抗血小板作用を有する濃度がいくら低くても、それ以上に血管拡張をおこす濃度が低ければ臨床的抗血小板剤としては失格である。このような観点からPGE<sub>1</sub>活性を有する化合物は優れた透析シャント狭窄予防・治療剤といえる。

特許出願人 杉 崎 徹 三

代理人 弁理士 高 島 一

